

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-039850

(43)Date of publication of application : 13.02.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00

(21)Application number : 11-212775

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

(22)Date of filing : 27.07.1999

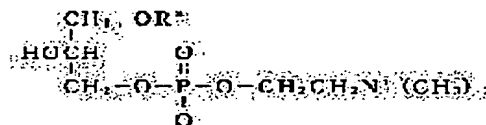
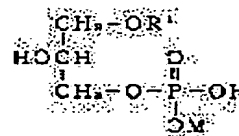
(72)Inventor : SONEHARA NOBUKO
NISHIYAMA TOSHIO
INOMATA SHINJI
KITAMURA KANEMOTO

(54) AGENT FOR ACCELERATING SHRINKAGE OF COLLAGEN GEL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an agent for accelerating shrinkage of collagen useful as an agent for improving the sagging and springiness of the skin and an anti-aging agent by including a whey extract, hydrolyzed casein, 1-acyllysophospholipid and an extract of a plant of the genus Bupleurum.

SOLUTION: The objective agent contains one or more components selected from (A) a whey extract, (B) hydrolyzed casein, (C) a 1-acyllysophospholipid of formula I (R1 is an 11-18C saturated fatty acid residue or an 18C fatty acid residue containing 1 to 3 unsaturated double bonds; M is H or an alkali metal) or formula II (R2 is a 13-18C saturated fatty acid residue or an 18C fatty acid residue containing 1 to 3 unsaturated double bonds) and (D) an extract of a plant belonging to the genus Bupleurum (e.g. Bupleurum falcatum Linne and Bupleurum chinese DC.). The component D is obtained by selecting a part expected to contain saikosaponin and saikogenin (e.g. the root part) and separating the component from the selected part e.g. by solvent extraction. These components are preferably included in an amount of 0.0001-20 wt.% expressed in terms of dried solid.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.09.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 26.04.2005

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-39850

(P2001-39850A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

テ-マ-ト* (参考)

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 7/48

4 C 0 8 3

7/00

7/00

E

K

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号

特願平11-212775

(22) 出願日

平成11年7月27日 (1999.7.27)

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 曾根原 信子

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内

(72) 発明者 西山 敏夫

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内

(74) 代理人 100090527

弁理士 館野 千恵子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コラーゲンゲル収縮促進剤

(57) 【要約】

【課題】 タルミ、ハリの改善効果に優れたものであり、抗老化剤として有用な（架橋化形成）コラーゲンゲル収縮促進剤を提供する。

【解決手段】 下記抽出物 (1) ~ (4) から選ばれた一種または二種以上を配合する。

(1) 乳清抽出物

(2) プロモイスミルク（成和化成株式会社製商品名）のような加水分解カゼイン

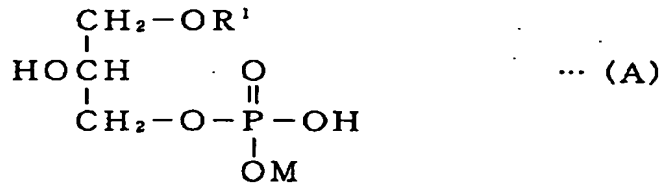
(3) サンリゾレシチン（太陽化学株式会社製）、リゾレシチン協和（岩瀬コスファ株式会社製）のような1-アシルリゾリン脂質

(4) ミシマサイコのようなブプレウルム属 (Bupleurum) に属する植物の抽出物

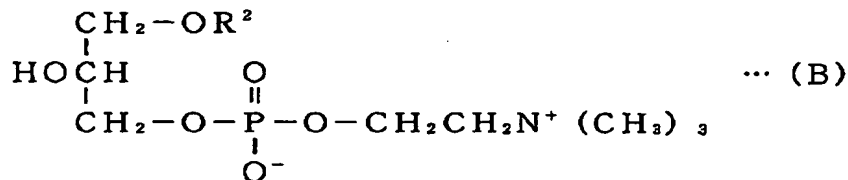
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記抽出物 (I) ~ (4) から選ばれた一種または二種以上を配合することを特徴とするコラーゲンゲル収縮促進剤。

(I) 乳清抽出物



【化 2】



(式中、 R^1 は炭素数 11 ~ 18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1 ~ 3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、 R^2 は炭素数 13 ~ 18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1 ~ 3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す。)

(4) ブプレウルム属 (Bupleurum) に属する植物の抽出物

【請求項 2】 ブプレウルム属 (Bupleurum) に属する植物の抽出物がミシマサイコの抽出物である請求項 1 記載のコラーゲンゲル収縮促進剤。

* (2) 加水分解カゼイン

(3) 下記一般式 (A) または (B) で表される 1-アシルリゾリン脂質

【化 1】

※ 【請求項 3】 ミシマサイコの抽出物がサイコサポニンおよび/またはサイコゲニンである請求項 2 記載のコラーゲンゲル収縮促進剤。

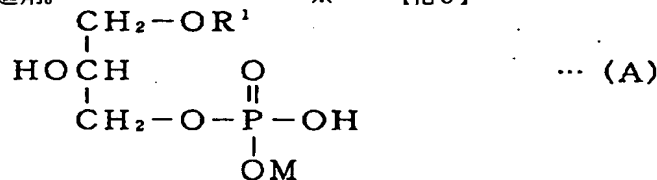
【請求項 4】 下記抽出物 (I) ~ (4) から選ばれた一種または二種以上を配合することを特徴とする架橋化形成コラーゲンゲル収縮促進剤。

(1) 乳清抽出物

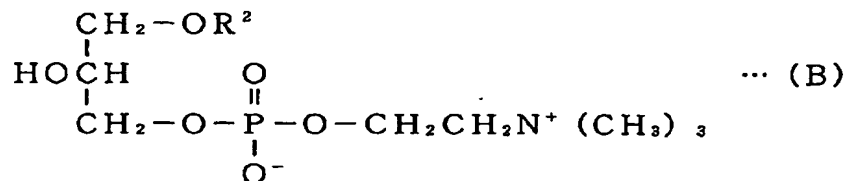
(2) 加水分解カゼイン

(3) 下記一般式 (A) または (B) で表される 1-アシルリゾリン脂質

【化 3】



【化 4】



(式中、 R^1 は炭素数 11 ~ 18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1 ~ 3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、 R^2 は炭素数 13 ~ 18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1 ~ 3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す。)

(4) ブプレウルム属 (Bupleurum) に属する植物の抽出物

【請求項 5】 ブプレウルム属 (Bupleurum) に属する植物の抽出物がミシマサイコの抽出物である請求項 4 記載の架橋化形成コラーゲンゲル収縮促進剤。

【請求項 6】 ミシマサイコの抽出物がサイコサポニンおよび/またはサイコゲニンである請求項 5 記載の架橋化形成コラーゲンゲル収縮促進剤。

【請求項 7】 請求項 1 に記載された抽出物から選ばれた一種または二種以上を配合することを特徴とする皮膚

のタルミ、ハリ改善剤。

【請求項 8】 請求項 1 に記載された抽出物から選ばれた一種または二種以上を配合することを特徴とする抗老化剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、コラーゲングル収縮促進剤、架橋化形成コラーゲングル収縮促進剤、皮膚のタルミとハリの改善剤および抗老化剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 皮膚は外側から角層、表皮層、基底膜及び真皮より構成されており、真皮はその中でも最も領域の広い部分である。この真皮は、膠原線維、弾性線維、糖タンパク質、プロテオグリカンが複合的に三次元状に広がった不均一の構造をしており、それぞれの構造物は液相を保有したゲル状態にある。膠原線維は主にコラーゲンからなり、その中でも I 型コラーゲンが全体の 80% を占める。これは線維芽細胞により合成される。コラーゲン線維の配向性や太さ、線維密度などは、線維芽細胞により調節される一方で、再構成されたコラーゲン線維は線維芽細胞に影響を与え、様々な細胞活性（形態、増殖性、細胞内酵素合成活性等）を制御するという密接な関係がある（Nishiyama, Matrix, 9:193-199, 1989）。

【0003】 コラーゲングル内で線維芽細胞を培養するとコラーゲングルは収縮する。収縮したコラーゲングルの線維密度は真皮での線維密度に近い値になる。これは、線維芽細胞がコラーゲン線維を引き寄せるために起こる現象である。実際の皮膚中においても線維芽細胞が十分にコラーゲン線維を引きよせることにより皮膚のハリが保たれていると考えられる。

【0004】 老化に関しては、肺由来の線維芽細胞では高齢者由来のものは若年者由来のものよりもコラーゲングル収縮活性が低下している一方（Yamato, Mech. Ageing Dev., 67:149-158, 1993）、皮膚の線維芽細胞ではコラーゲングル収縮活性は線維芽細胞のドナーの年齢に関係のないことが報告されている（Nishiyama, Collagen Rel. Res., 8:259-273, 1988）。

【0005】 年齢の高い人の皮膚のコラーゲン線維は、若い人のものに比べて固く、種々の溶液（高塩溶液、あ*40

* るいは酢酸、さらにはペプシン処理）による抽出が困難となる。これは、コラーゲン分子間に架橋が形成されるためと考えられる。この一因としてメイラード反応（Mauro, Prog. Fd. Nutr. Sci., 5:5-35, 1981）の関与が示唆されている。コラーゲンなどの生体内での代謝回転が遅く、非常にターンオーバーの長い蛋白質の場合には、生体組織中に存在する長い間に、糖により修飾される割合が高いために老化における糖の影響が重要な意味を持つ。

10 【0006】 コラーゲングルをグルコースなどの糖により修飾すると線維芽細胞によるゲル収縮は抑制される（Howard, Exp. Cell. Res., 228:132-137, 1998）。これは、糖化によりコラーゲン分子間に架橋が形成される結果、線維芽細胞がコラーゲン線維を引きにくくなるためである。老化に伴うタルミの発生やハリの消失にこの現象が関与している可能性が考えられる。

20 【0007】 そこで、線維芽細胞によるコラーゲングル収縮活性を促進し、さらに糖化修飾反応や酸化反応により架橋が生成して固くなった架橋化形成コラーゲングルのゲル収縮をも高めることにより、皮膚のタルミ、ハリ及び弾性を回復して老化を防止でき、しかも安全性の点でも問題のないコラーゲングル収縮促進剤が望まれていた。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記したような従来の課題を解決するものとして広く種々の物質についてヒト皮膚由来線維芽細胞のコラーゲングル収縮促進能および架橋化形成コラーゲングル収縮促進能を調べた結果、特定の抽出物が優れた作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】 すなわち、本発明は、下記抽出物 (1) ~ (4) から選ばれた一種または二種以上を配合することを特徴とするコラーゲングル収縮促進剤および架橋化形成コラーゲングル収縮促進剤である。

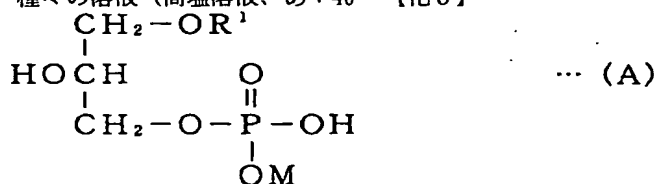
【0010】 (1) 乳清抽出物

(2) 加水分解カゼイン

(3) 下記一般式 (A) または (B) で表される 1-アシルリゾリン脂質

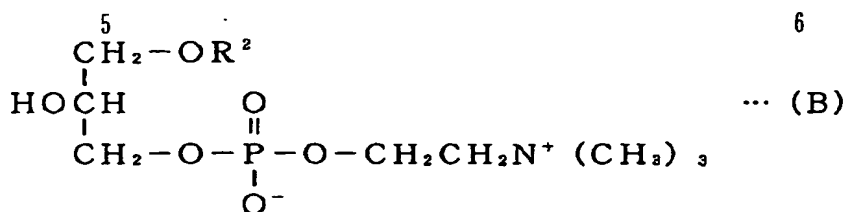
【0011】

【化 5】



【0012】

【化 6】



【0013】(式中、 R^1 は炭素数11～18の飽和脂肪酸残基または炭素数18で、1～3個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基を表し、 R^2 は炭素数13～18の飽和脂肪酸残基または炭素数18で、1～3個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基を表し、MはHまたはアルカリ金属原子を表す。)

(4) ブプレウム属 (*Bupleurum*) に属する植物の抽出物

【0014】本発明に使用される種々の抽出物はすでに一般の皮膚外用剤、化粧品、医薬品の原料、基剤、添加剤として知られているものである。しかし、そのコラーゲン収縮促進効果および架橋化形成コラーゲン収縮促進効果については全く知られていないものである。ここで、架橋化形成コラーゲンとは、例えばグルコースなどの糖による糖化反応あるいは酸化反応によりコラーゲンが架橋形成されていることを意味する。

【0015】以下、本発明の構成について詳細に説明する。本発明に用いられる抽出物のうち、(1)乳清抽出物は、例えば以下の操作により得られる。即ち、健康な牛の乳汁を遠心分離した後、下層の脂肪含量の極めて低い脱脂乳を分取し、「粧原基」記載の塩酸を加え、pH 4.5～5.0に調整する。次に沈殿したカゼインを遠心分離し、その上澄液に「粧原基」記載のエタノールを加えたのち、「粧原基」記載の塩酸を用いてpHを2.0に調整する。更に遠心分離を行い、生じた沈殿を除去したのち、「粧原基」記載の水酸化ナトリウム溶液にてpHを中性とし、減圧して濃縮、脱エタノールを行い、乳清抽出物を得る。

【0016】(2)加水分解カゼインは牛乳カゼインをトリプシンならびにスブチリシンにより2段階の加水分解を行い、透析による脱塩精製をして得られるものであり、市販品としては、例えばプロモイスミルク(成和化成株式会社製商品名)が挙げられる。

【0017】本発明で用いられる(3)1-アシルリゾリン脂質は市販のものであってもよく、あるいは市販のリゾリン脂質をホスホリパーゼA2で処理することにより得ることもできる。あるいは、合成された1,2-ジアシルリゾリン脂質をホスホリパーゼA2で処理することにより炭素数が一定の1-アシルリゾリン脂質を得ることも可能である。また、グリセロホスホコリン1モルに対して1モル以下の脂肪酸無水物または脂肪酸ハライドを触媒下に反応させて得られるリゾホスファチジルコリンの場合にも、一定の炭素鎖を有するものが得られる(特開昭63-225388号公報)。また、大豆由来などのリン

脂質をホスホリパーゼA2で処理してもよい。

【0018】本発明で用いられる1-アシルリゾリン脂質は、 R^1 が単一のアシル基である場合にはこれはオレイン酸に由来するアシル基であるのが好ましく、 R^2 が単一のアシル基である時にはこれはリノレン酸に由来するアシル基であるのが好ましく、 R^2 が天然物由来の2種類以上のアシル基を含む場合にはこれは大豆由来の脂肪酸残基であるのが好ましい。

【0019】これらは1種を単独で、または2種以上を組み合わせる用いることができる。これらの1-アシルリゾリン脂質のうち特に好ましいのは、一般式(B)で R^2 が炭素数18で、2個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基のもの、および一般式(B)で R^2 が炭素数16の飽和脂肪酸残基のものである。

【0020】本発明の1-アシルリゾリン脂質は、市販品として、例えば、サンリゾレシチン(太陽化学株式会社製：一般式(B)で R^2 が炭素数18で、2個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基のものを主成分とする。)、リゾレシチン協和(岩瀬コスファ株式会社製：一般式(B)で R^2 が炭素数18で、2個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基のものを主成分とする。)等が挙げられる。

【0021】本発明で用いられる(4)ブプレウム属 (*Bupleurum*) に属する植物の抽出物としては、例えばミシマサイコ[三島柴胡(日本薬局方第13改正記載名称：*Bupleurum falcatum* Linne)]、別名マンシュウミシマサイコの名称で呼ばれる北柴胡(*Bupleurum chinese* D.C.)、別名オクミシマサイコの名称で呼ばれる狭葉柴胡(*Bupleurum scorzonrifolium* Willd.)、膜縁柴胡(*Bupleurum marginatum* Wall. ex DC.)、長白柴胡(*Bupleurum komarovianum* Lincz.)、大葉柴胡(*Bupleurum longiradiatum* Turcz.)、興安柴胡(*Bupleurum sibiricum* Vest)、長茎柴胡(*Bupleurum longicaule* Wall. ex D.C.)、小柴胡(*Bupleurum tenue* Buch. -Ham ex D. Don)、別名穿葉柴胡の名称で呼ばれる金黃柴胡(*Bupleurum aureum* Fisch.)又は多葉柴胡(*Bupleurum mulutinerve* DC.)等の抽出物を挙げるができる。

【0022】上記植物体において選択されるべき部位も、サイコサポニン又はサイコゲニンを含むし得る部位である限り特に限定されない。例えば、上記ミシマサイコの場合には、サイコサポニン及びサイコゲニンが含まれていることが知られている根部を選択することが望ましい。

【0023】また、これらの植物体として、天然の植物

体を選択することが可能であることは勿論であるが、人工的に培養した植物体、例えばサイコサポニン又はサイコゲニンの生成効率を向上させるために上記植物体の特定部位を培養して誘導したカルスやこのカルスをさらに分化させて特定部位の器官培養を行った植物体を用いることができる。

【0024】さらに、遺伝子工学の手法、例えばサイコサポニン又はサイコゲニンを大量に生成させることを目的として作出した遺伝子導入株や細胞融合株を用いることも可能である。

【0025】なお、サイコサポニン及び／又はサイコゲニンを生成する植物として好ましく選択されるミシマコサイコについて、植物培養に供するプロトプラストは、ニコチン酸、塩酸ピリドキシン、D-パントテン酸カルシウム、p-アミノ安息香酸、塩化コリン、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンD₁₂、ビタミンB₁₂、ピルビン酸ナトリウム、クエン酸、リンゴ酸ナトリウム、フマル酸又はカザミノ酸のうち少なくとも1種類のビタミン又は有機酸を含む培養培地中で培養することが好ましい（特開平2-245180号公報参照）。

【0026】また、ミシサイコの根の器官培養に際しては、この器官培養を継続してももはや実質的に側根の数が増加しない状態になるまで、この器官培養培地の糖類成分（シュクロース、グルコース又はフラクトース等）の濃度を培地全体に対して2.0重量%未満に制限して培養することが、この器官培養におけるサイコサポニンの生産効率を向上させ得るという点で好ましい（特開平5-23069号公報参照）。さらに、培養培地中に、クマリン、m-ハイドロキシ安息香酸、o-ハイドロキシフェニル酢酸、p-ハイドロキシフェニル酢酸、o-クマリン酸、クロロゲン酸、フロログルシノール又はウンベリフェノン等のフェノール誘導体を添加することも、この器官培養におけるサイコサポニンの生産効率を向上させ得るという点において好ましい（特開平5-184379号公報参照）。

【0027】そして、ミシマサイコ等のブプレウム属に属する植物への、例えばサイコサポニン合成遺伝子等のサイコサポニンの生成を向上させ得る遺伝子の導入に際しては、かかる遺伝子暗号を含むDNAを遺伝子導入対象であるブプレウム属に属する植物のプロトプラストと共存させ、電気パルスを与えるか又は細胞融合剤を添加することが効率的に所望する遺伝子導入を実現し得るという点において好ましい（特開平6-90771号公報参照）。

【0028】このようにして提供されるププレウム属に属する植物の抽出物の調製は、この抽出物を得るための通常公知の方法、例えば溶媒抽出等により行うことが可能である。なお、ここでいう抽出物は、植物体の破砕物由来でもある場合は勿論、器官培養等の植物組織培養を行った培地由来である場合をも包含する。

【0029】かかる溶媒抽出において用いられる溶媒としては、例えば精製水などの水；メタノール、エタノール等の1価の低級アルコール類；オレイルアルコール、ステアシルアルコール、オクチルドデカノール等の1価の高級アルコール類；エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1，3－ブチレングリコール等のポリオール類；アセトン等のケトン類；酢酸エチルエステル等のエステル類；ヘキサン、クロロホルム、ベンゼン等の炭化水素系溶剤等が挙げられ、これらは単独または2種類以上を混合して用いることができる。それらの中では、生体への幅広い適用が可能であるという観点から、水、エタノール、グリセリン、1，3－ブチレングリコールの単品もしくは2種類以上の混合物が適当である。このようにして、所望するブプレウム属に属する植物の抽出物（以下、抽出物ということもある）を得ることができる。

【0030】このブプレウム属 (Bupleurum) に属する植物の抽出物の配合量は、その具体的な抽出材料や本発明の促進剤の剤型、さらには、特にコラーゲンゲル収縮促進を図るべき細胞外マトリクスの成分に応じて適宜選択することが可能であり、特に限定されるものではないが、例えば、ミシマサイコの根の抽出物を有効成分とする場合には、剤全体に対して抽出物の固形分換算で 0.00001~10.0 重量%という広い範囲で適宜選択されることが好ましい。

【0031】また、本発明の促進剤中には、上記抽出物中に含まれることが知られているサイコサポニン及び／又はサイコゲニンを有効成分として配合することができる。サイコサポニンは、上記ミシマサイコの根を乾燥させたものであり、古来より解熱、解毒、鎮痛、強壮、抗炎症の要薬として使用されてきた重要な漢方原料の一つである「柴胡（サイコ）」の主要な薬理成分として知られている。このサイコサポニンは、オレアナン型トリテルペノイドサポニンで、これまでに a, c, d, b1, b2 等の 13 種類が単離されて構造が決定されている。本発明の促進剤中には、これらの通常公知の方法で単離されたサイコサポニンを配合することができる。

【0032】なお、本発明の促進剤中には、大量入手するための手段を施したサイコサポニンを配合することもできる（サイコサポニンは、上記シマサイコの天然根中に0.5～1.5重量％程度しか含有されていない。）。

【0033】この大量入手手段の一例として、サイコサポニンを含有する上記抽出物を一旦吸着剤に吸着させて、これに様々な手段を講じることで、所望する種類のサイコサポニンを大量に入手し得る方法が挙げられる。より具体的には、上記抽出物を吸着剤に接触させてサイコサポニンを吸着剤に吸着させ、サイコサポニン以外の上記抽出物中の成分をこの吸着剤から除去した後（吸着工程）、この吸着剤に吸着したサイコサポニンを溶出さ

せて、精製された天然型サイコサポニン（二重結合が13位だけのものに代表される天然物中にそのまま存在するサイコサポニン：サイコサポニンa、サイコサポニンc及びサイコサポニンd）を得ることができる。また、この上記抽出物の吸着剤への吸着工程終了後、吸着剤に吸着したサイコサポニンに鉄(III)イオンを接触させて

【例えば、塩化鉄(FeCl_3)等の鉄(III)塩溶液等の鉄(III)イオンの溶液を直接この天然型サイコサポニンに接触させることができる。】、ジエン構造を有するサイコサポニン（例えば、二重結合が13位及び14a位にある型のサイコサポニンである、サイコサポニンb1、サイコサポニンh及びサイコサポニンb2等）を得ることができる。なお、天然型のサイコサポニンaを変換して得られるジエン構造を有するサイコサポニンはサイコサポニンb1であり、同じくサイコサポニンcに対してはサイコサポニンhが対応し、サイコサポニンdに対してはサイコサポニンb2が対応する。

【0034】これらの工程において用いられる吸着剤としては、例えば活性炭、スチレンージビニルベンゼン系の合成吸着剤、アクリル系の合成吸着剤等を挙げることができる。また、シリカゲルと疎水基を組み合わせた素材の合成吸着剤、ポリアミドゲル、修飾テキストランゲル等を挙げることができる。

【0035】これらの吸着剤に吸着した、所望の種類のサイコサポニンを適切な溶出液を用いて溶出させて、これを必要に応じて高速液体クロマトグラフィー等を用いて精製することにより、所望するサイコサポニンを入手することができる。その製造方法により、上に例示したサイコサポニン以外のサイコサポニン、例えばサイコサポニンe、サイコサポニンf、サイコサポニンg等も通常公知の方法により製造することができる。本発明の促進剤には、これらのサイコサポニンa、サイコサポニンb1、サイコサポニンb2、サイコサポニンc、サイコサポニンd、サイコサポニンe、サイコサポニンf、サイコサポニンg又はサイコサポニンhのいずれのサイコサポニンをも配合することが可能である。そして、これらのサイコサポニンの中でも、サイコサポニンa、サイコサポニンb1、サイコサポニンb2、サイコサポニンc又はサイコサポニンdは、特に（架橋化形成）コラーゲンゲル収縮促進作用が強く、本発明の促進剤の有効成分として好ましい。

【0036】本発明における抽出物の配合量は、外用剤全量中、乾燥固形物として0.0001~20重量%、好ましくは0.0001~5重量%である。0.0001重量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、20重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。

【0037】本発明に用いられる抽出物は線維芽細胞によるコラーゲンゲル収縮を促進し、さらに皮膚のタルミ、ハリを回復することにより抗老化効果を奏するとい

う目的を達成することが可能である。かくして、本発明によれば、上記抽出物(i)~(4)から選ばれた一種または二種以上を配合することを特徴とする皮膚のタルミ、ハリ改善剤および抗老化剤が提供される。

【0038】本発明の（架橋化形成）コラーゲンゲル収縮促進剤、タルミ、ハリ改善剤および抗老化剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0039】その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリンジ、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リンマグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。

【0040】本発明は、外皮に適用される化粧料、医薬部外品等、特に好適には化粧料に広く適用することが可能であり、その剤型も水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水-油2層系、水-油-粉末3層系等、幅広い剤型を採り得る。

【0041】すなわち、基礎化粧品であれば、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス（美容液）、パック、マスク等の形態に、上記の多様な剤型において広く適用可能である。また、メーキャップ化粧品であれば、ファンデーション等、トイレットリー製品としてはボディソープ、石けん等の形態に広く適用可能である。さらに、医薬部外品であれば、各種の軟膏剤等の形態に広く適用が可能である。そして、これらの剤型及び形態に、本発明の（架橋化形成）コラーゲンゲル収縮促進剤の採り得る形態が限定されるものではない。

【0042】

【実施例】以下、実施例を用いて本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。また各抽出物の配合量はいずれも乾燥固形分重量換算である。実施例に先立ち、各試料の調製法、および効果の試験方法とその結果について説明する。

【0043】1. 試料の調製

(i) 乳清抽出物

健康な牛の乳汁1kgを遠心分離した後、下層の脂肪含量の極めて低い脱脂乳を分取し、「粧原基」記載の塩酸

を加え、pH4.5～5.0に調整する。次に沈殿したカゼインを遠心分離し、その上澄液に「粧原基」記載のエタノール500mlを加えたのち、「粧原基」記載の塩酸を用いてpHを2.0に調整する。更に遠心分離を行い、生じた沈殿を除去したのち、「粧原基」記載の水酸化ナトリウム溶液にてpHを中性とし、減圧して濃縮、脱エタノールを行い、乳清抽出物50mlを得た。

【0044】(2) 加水分解カゼイン

加水分解カゼインとしては、プロモイスミルク（成和化成株式会社製商品名）を用いた。

【0045】(3) 1-アシルリゾリン脂質

1-アシルリゾリン脂質としては、サンリゾレシチン（太陽化学株式会社製：一般式（B）でR²が炭素数18で、2個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基のものを主成分とする。）を用いた。

【0046】(4) サイコエキス

ミシマサイコの乾燥根を、10倍量の50%メタニル水溶液に1週間浸漬する。これを静置・成熟させた後、ろ過しサイコエキスを得た。前記サイコエキスを調製する過程で得られたろ液を合成吸着剤のカラムに通した

後、塩化第二鉄溶液でサイコサポニンaおよびサイコサ*

* ポニンdをそれぞれサイコサポニンb1およびサイコサポニンb2に変換した。エタノールでサイコサポニンを溶出した後、溶出液を減圧濃縮、乾固した。乾固物を再度メタノールに溶解した後、シリカゲルカラム分画処理および高速液体クロマトグラフィー分画処理を行いサイコサポニンb1（以下、SSb1）を得た。

【0047】2. 試験例

(1) 試験例1（ヒト皮膚線維芽細胞によるI型コラーゲン収縮能に対する作用の評価）

- 10 線維芽細胞（ 1×10^5 cell/ml）懸濁コラーゲン溶液（コラーゲンは高研株式会社製品 I-ACを使用した。）を氷上にて作製後、37℃でコラーゲンをゲル化した。その後、被験物質（コントロールとして精製水、または1, 3-ブチレングリコール、濃度は重量%）を含有する0.25% FBS/DMEM培地を加え、シャーレ壁面からゲルを剥離し、コラーゲン収縮を行った。48時間後、培地を吸引して、コラーゲンゲルの直径を測定し、面積を算出した。その結果を表1に示す。

【0048】

【表1】

被検物質	収縮後のコラーゲン面積 (cm ²)
精製水	260.8
1, 3-ブチレングリコール	283.1
乳清抽出物 (0.01%)	242.5
(0.02%)	219.8
(0.05%)	202.4
(0.5%)	189.3
加水分解カゼイン (0.02%)	232.4
(0.05%)	219.3
(0.20%)	203.6
(0.50%)	198.0
(1.0%)	194.6
1-アシルリゾリン脂質 (0.0015%)	178.9
サイコエキス (0.02%)	189.7
(0.20%)	177.3

【0049】(2) 試験例2（ヒト皮膚線維芽細胞によるグルコース修飾後のI型コラーゲン収縮能に対する作用の評価）

コラーゲン溶液（コラーゲンは高研株式会社製品 I-ACを使用した。）を氷上にて作製後、37℃でコラーゲンをゲル化した。最終濃度が100mMになるようにグルコース-6-リン酸溶液を添加後、37℃にて7日間インキュベートすることにより糖化反応を行った。未反応のグルコース-6-リン酸を洗浄により除去後、 1×10^5 cell/mlの線維芽細胞をコラーゲンゲル上に植※

40※えつけ、0.25% FBS/DMEM培地を用いて3時間培養した。培地除去後、被験物質（コントロールとして精製水または1, 3-ブチレングリコール、濃度は重量%）を含有する0.25% FBS/DMEM培地を加え、シャーレ壁面からゲルを剥離し、コラーゲン収縮を行った。48時間後、培地を吸引して、コラーゲンゲルの直径を測定し、面積を算出した。その結果を表2に示す。

【0050】

【表2】

13 被検物質	14 収縮後のコラーゲン面積 (cm ²)
精製水	298.8
1, 3-ブチレングリコール	338.9
乳清抽出物 (0.5%)	183.1
加水分解カゼイン (1.0%)	188.2
1-アシルリゾリン脂質 (0.0015%)	178.3
サイコエキス (0.02%)	161.8

【0051】 (3) 試験例3 (実使用試験) 10* ある。結果を表4に示す。
 表3に示す処方で、かつ後記する方法で得られた実施例 【0052】
 1~5および比較例1のクリーム製剤について、それぞ 【表3】
 れ以下に示す実使用試験を実施した。配合量は重量%で*

	実施例					比較例
	1	2	3	4	5	1
(1) セトステアリルアルコール	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
(2) スクワラン	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
(3) ミツロウ	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
(4) 還元ラノリン	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(5) エチルパラベン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
(6) ポリオキシエチレン (20) ソルビ タンモノパルミチン酸エステル	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(7) ステアリン酸モノグリセリド	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(8) 乳清抽出物	0.5	—	—	—	0.3	—
(9) 加水分解カゼイン	—	0.5	—	—	0.1	—
(10) 1-アシルリゾリン脂質	—	—	0.5	—	0.1	—
(11) サイコエキス	—	—	—	0.5	—	—
(12) N-ステアロイル グルタミン酸ナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
(13) 香料	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
(14) 1, 3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(15) ポリエチレングリコール1500	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(16) 精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余

【0053】 (製法) 上記表3に示す(1)~(13)の原料
 を加熱溶解する(油相)。一方、精製水(16)に(14)およ
 び(15)を溶解し、70℃に保った(水相)。そして、こ
 の水相に前記油相を撹拌しながら添加した。次いで、ホ
 モミキサー処理し、乳化粒子を細かくした後、撹拌しな
 がら急冷し、所望するクリームを得た。

【0054】 (試験方法) 無作為に抽出した年齢35~
 68歳の健康な成人女性各80名を被験者とし、各化粧
 料を顔面の皮膚に連日1ヵ月間使用したのちの肌のハリ
 ・タルミに対する改善効果について、皮膚の状態を目視
 にて観察し、以下の評価基準に基づいて評価した。

【0055】 (評価基準)

A: 非常に改善された。

B: 改善された。

C: 変化がない。

D: 少し目につく。

E: 目立つようになった。

【0056】

【表4】

評価基準	A	B	C	D	E
実施例1	50	19	11	0	0
実施例2	45	27	8	0	0
実施例3	48	12	20	0	0
実施例4	44	27	9	0	0

実施例5	55	22	3	0	0
比較例1	2	12	63	2	1

【0057】表4に示した結果から明らかなように、実施例1～5で得られた化粧料を用いた場合には、比較例*

実施例6 クリーム

(処方)

ステアリン酸	2.0	重量%
ステアリルアルコール	7.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
ポリオキシエチレン (25モル)		
セチルアルコールエーテル	3.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
プロピレングリコール	5.0	
乳清抽出物	5.0	
トラネキサム酸	0.2	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予※

*1で得られた化粧料を用いた場合よりも肌のハリ・タルミが著しく改善され、極めて有効であることが明らかとなった。

【0058】

※備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0059】

実施例7 クリーム

(処方)

固形パラフィン	5.0	重量%
ミツロウ	10.0	
ワセリン	15.0	
流動パラフィン	41.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン (20モル)		
ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0	
石けん粉末	0.1	
乳清抽出物	0.05	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水に石けん粉末を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々

に加入反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に★

【0060】

実施例8 乳液

(処方)

ステアリン酸	2.5	重量%
セチルアルコール	1.5	
ワセリン	5.0	
流動パラフィン	10.0	
ポリオキシエチレン (10モル)		

モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名:カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)	
乳清抽出物	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を*

* 加え予備乳化を行い、A相を加えホモキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0061】

実施例9 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0重量%
ミツロウ	2.0
ラノリン	20.0
流動パラフィン	10.0
スクワラン	5.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
ポリオキシエチレン(20モル)	
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
プロピレングリコール	7.0
乳清抽出物	10.0
トラネキサム酸	1.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモキサーで均一に乳化※

※する。乳化後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0062】

実施例10 ゼリー

(処方)

95%エチルアルコール	10.0重量%
ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン(50モル)	
オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名:カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)	
苛性ソーダ	0.15
Ｌ-アルギニン	0.1
加水分解カゼイン(プロモイスミルク)	0.001
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量

イオン交換水

(製法) イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールに加水分解カゼイン、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分*

残余

*を加えたのち、苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

【0063】

実施例11 ゼリー

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール	1.0	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
加水分解カゼイン(プロモイスマルク)	1.5	
メチルパラベン	0.15	

(B相)

水酸化カリウム	0.1	
---------	-----	--

(C相)

グリセリン	5.0	
ジプロピレングリコール	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
カルボキシビニルポリマー	0.2	

(商品名:カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水

残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA ※行う。

相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を※ 【0064】

実施例12 バック

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0	重量%
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0	

(B相)

1-アシルリゾリン脂質(サンリゾレシチン)	0.01	
オリーブ油	5.0	
酢酸トコフェロール	0.2	
エチルパラベン	0.2	
香料	0.2	

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
ポリビニルアルコール(ケン化度90、重合度2,000)	13.0	
エタノール	7.0	

精製水

残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A ★たのち充填を行う。

相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え★ 【0065】

実施例13 日焼け防止化粧料

ステアリン酸	1.5	重量%
セチルアルコール	3.0	
ミツロウ	2.0	
ポリオキシエチレン(10モル付加)		
モノオレイン酸エステル	1.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	1.0	
ジメチルポリシロキサン	10.0	

デカメチルシクロペンタシロキサン	20.0
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	3.0
オクチルp-メトキシシナメート	2.0
1-アシルリゾリン脂質(サンリゾレシチン)	0.1
香料	適量
苛性カリ	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水とアルカリ以外の油層成分を加温 * 却した。

溶解(〜70℃)後、アルカリで中和し、その後イオン 【0066】実施例14 化粧下地
交換水を添加して乳化し、乳化後よくかきまぜながら冷*10 以下の組成でW/O乳化型化粧下地を調製した。

(a) 有機変性モンモリロナイト	0.5 重量%
(b) セチルイソオクタネート	2.0
(c) オクタメチルシクロテトラシロキサン	2.0
(d) デカメチルシクロペンタシロキサン	5.0
(e) ジメチルポリシロキサン(6cs)	5.0
(f) 流動パラフィン	3.0
(g) ジオクタデシルジメチルアンモニウムクロライド	0.2
(h) ポリオキシアルキレン変性オルガノポリシロキサン	5.0
(i) 4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	0.3
(j) グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル ジパラメトキシシナメート	1.0
(k) 微粒子酸化チタン	5.0
(l) オレイルアルコール	0.5
(m) ステアリン酸	0.5
(n) ソルピタンジイソステアレート	4.0
(o) 酸化防止剤	適量
(p) 香料	適量
(q) タルク	1.5
(r) ナイロンパウダー	1.0
(s) イオン交換水	残余
(t) クエン酸ナトリウム	0.5
(u) 1,3-ブチレングリコール	5.0
(v) サイコエクス	0.01

(製法)

※ (4) (t)および(u)を(s)に溶解させ、(3)に加え乳化させ

(1) (b)〜(j)、(l)〜(p)および(v)を加熱溶解させる。

る。

(2) (1)の中に(a)を加え分散、膨潤させる。

【0067】

(3) (2)の中に(k)、(q)、(r)を分散させる。

※

実施例15 パウダリーファンデーション

(a) 微粒子酸化チタン	7.0 重量%
(b) タルク	40.0
(c) マイカ	残余
(d) ナイロンパウダー	10.0
(e) 酸化鉄赤	1.0
(f) 酸化鉄黄	2.0
(g) 酸化鉄黒	0.2
(h) ジメチルポリシロキサン	1.0
(i) パルミチン酸-2-エチルヘキシル	9.0
(j) セスキオレイン酸ソルピタン	1.0
(k) N,N-ジメチルPABAオクチルエステル	0.3
(l) サイコサボンb2	5.0

(m) 防腐剤
(n) 酸化防止剤
(o) 香料

適量
適量
適量

(製法)

(1) (a) ~ (g) を混合、粉碎する。

(2) (h) ~ (o) を加熱溶解させる。

* (3) (1) および(2)を混合した後、成型する。

【0068】

*

実施例16 油性ファンデーション

(a) 微粒子酸化チタン	10.0	重量%
(b) マイカ	22.4	
(c) カオリン	10.0	
(d) ナイロンパウダー	5.0	
(e) 酸化鉄赤	0.5	
(f) 酸化鉄黄	2.0	
(g) 酸化鉄黒	0.1	
(h) 流動パラフィン	残余	
(i) ジメチルポリシロキサン	10.0	
(j) セスキオレイン酸ソルビタン	2.0	
(k) オクチルメトキシシンナメート	5.0	
(l) サイコゲニンA	0.005	
(m) 香料	適量	
(n) マイクロクリスタリンワックス	6.0	
(o) カルナバロウ	3.0	

(製法)

(1) (a) ~ (g) を混合、粉碎する。

(2) (h) ~ (m) を加熱溶解させ、(l) を混合、分散させる。

(3) (2) のスラリーをグラインダーを用いてすりつぶす ※

※す。

(4) (3) に (n) および (o) を入れ加熱溶解させた後、混合し成型する。

【0069】

実施例17 クリーム

(処方)

(1) ベントン88 (ナショナルレッド社製)	2.0	重量%
(2) イソステアリン酸	1.0	
(3) 環状シリコーン	10.0	
(4) ワセリン	5.0	
(5) スクワラン	15.0	
(6) L-グルタミン酸ソーダ	1.0	
(7) ジプロピレングリコール	5.0	
(8) メチルパラベン	0.2	
(9) 乳清抽出物	0.1	
(10) 加水分解カゼイン (プロモイスミルク)	0.05	
(11) 1-アシルリゾリン脂質 (サンリゾレシチン)	0.3	
(12) アスコルビン酸リン酸マグネシウム	2.0	
(13) ビタミンA	0.1	
(14) 香料	適量	
(15) イオン交換水	残余	

(製法) (2), (3), (4), (5), (13), (14) を50℃に昇温した後、完全に溶解した油相パーツに(1)を加えて均一に分散を行ったものに、(15)へ(6), (7), (8), (9), (10), (11), (12)を溶解させた水相パーツを50℃に加温して添加を行い、HMにて均一分散した後、室温まで冷却し、油中水型乳化組成物を得た。

【0070】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の(架橋化形成)コラーゲンゲル収縮促進剤は、タルミ、ハリの改善効果に優れたものであり、抗老化剤として有用なものである。

フロントページの続き

(72) 発明者 猪股 慎二
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内
(72) 発明者 北村 謙始
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

Fターム(参考) 4C083 AA071 AA072 AA082 AA111
AA112 AA122 AB032 AB232
AB242 AB352 AB432 AB442
AC012 AC022 AC072 AC092
AC102 AC122 AC182 AC212
AC242 AC262 AC302 AC342
AC352 AC402 AC422 AC442
AC482 AC542 AC582 AC622
AC642 AC662 AC692 AD042
AD072 AD092 AD112 AD152
AD162 AD172 AD421 AD422
AD512 AD571 AD572 AD622
AD642 AD662 CC03 CC05
CC07 CC19 DD17 DD31 DD32
DD41 EE12 FF05